

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 58-121214
(43)Date of publication of application : 19.07.1983

(51)Int.CI. A61K 31/365
// C07D307/58

(21)Application number : 57-002080 (71)Applicant : KANEKA FUCHI CHEM IND CO LTD

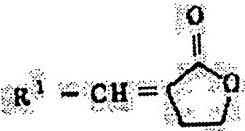
(22)Date of filing : 09.01.1982 (72)Inventor : KATSUMI IKUO
KONDO HIDEO
YAMASHITA KATSUJI
HIDAKA TAKAYOSHI
HOSOE KAZUNORI
ARIKI YUTAKA
YAMASHITA TOSHIAKI
WATANABE KIYOSHI

(54) INHIBITOR OF BLOOD PLATELET AGGREGATION

(57)Abstract:

PURPOSE: The titled drug useful as an antithrombosis, having low toxicity and inhibitory action on blood platelet aggregation, comprising α -(substituted methylene)- γ -butyrolactone derivative or its salt as an active ingredient.

CONSTITUTION: The titled inhibitor comprising an α -(substituted methylene)- γ -butyrolactone derivative shown by the formula I [R1 is a group shown by the formula II (R2 is H, lower alkyl, OH, etc.; R3 is H, lower alkoxy, or halogen; R4 is H or OH), a group shown by the formula III (R5 is lower alkyl, phenyl, etc.), naphthyl, pyridyl, etc.] or its salt as an active ingredient. Blood platelets playing an important role in hemostatic mechanism cause extraordinary adhesion or aggregation particularly in malignant tumor, burn, arteriosclerosis, etc., and they as inducers cause thromosis or thrombus is also caused by the aggregation of blood platelet in artificial organs, transfusion, etc. But the compound shown by the formula I shows improved inhibitory action on blood platelet aggregation.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other

than the examiner's decision of rejection or
application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of requesting appeal against
examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2000 Japan Patent Office

⑨ 日本国特許庁 (JP)
 ⑩ 公開特許公報 (A)

⑪ 特許出願公開
 昭58-121214

⑤ Int. Cl.³
 A 61 K 31/365
 // C 07 D 307/58

識別記号
 ACB

府内整理番号
 6408-4C
 7043-4C

⑬ 公開 昭和58年(1983)7月19日
 発明の数 1
 審査請求 未請求
 (全 7 頁)

④ 血小板凝集阻害剤

② 特 願 昭57-2080
 ② 出 願 昭57(1982)1月9日
 ⑦ 発明者 勝見郁男
 神戸市垂水区千鳥ヶ丘3丁目22
 -31
 ⑦ 発明者 近藤秀雄
 高砂市高砂町沖浜町2番63号
 ⑦ 発明者 山下勝治
 神戸市須磨区高倉台3丁目9番
 34-201号
 ⑦ 発明者 日高隆義
 神戸市垂水区本多聞4丁目3番

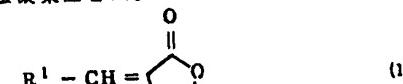
204-101
 ⑦ 発明者 細江和典
 高砂市西畠3丁目8番5号
 ⑦ 発明者 有木豊
 姫路市大塩町天神141の4
 ⑦ 発明者 山下俊章
 加古川市新神野8丁目16-1
 ⑦ 発明者 渡辺清
 明石市松ヶ丘5丁目15の41
 ⑦ 出願人 鏡淵化学工業株式会社
 大阪市北区中之島3丁目2番4
 号
 ⑦ 代理人 弁理士 浅野真一

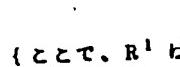
明細書

1. 発明の名称 血小板凝集阻害剤

2. 特許請求の範囲

1. 下記の一般式(I)で表わされる α - (置換メチレン) -アブチロラクトン誘導体またはその生理的に許容される塩を有効成分とする血小板凝集阻害剤。

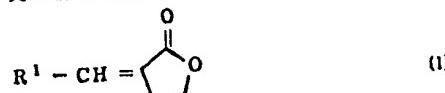


(ここで、 R^1 は  (R^2 は水素、低級アルキル基、水酸基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子またはシアノ基を示し、 R^3 は水素、低級アルコキシ基またはハロゲン原子を示し、 R^4 は水素または水酸基を示す) で表わされるフェニル基、

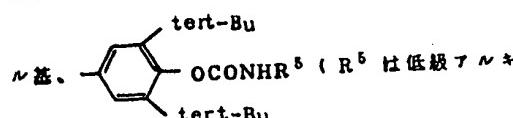
基、ナフチル基、ヒドロキシナフチル基、低級アルキルフリル基、ビリジル基またはインドリル基を表わす。)

3. 発明の詳細な説明

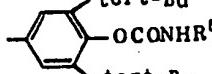
本発明は、血小板凝集阻害剤に関するものである。更に詳しくは、本発明は一般式(I)



(ここで、 R^1 は  (R^2 は水素、低級アルキル基、水酸基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子またはシアノ基を示し、 R^3 は水素、低級アルコキシ基またはハロゲン原子を示し、 R^4 は水素または水酸基を示す) で表わされるフェニル基、低級シクロアルキル基またはフエニル基を示す) で表わされる基、ナフチル基、ヒドロキシナフチル基、低級アルキルフリル基、ビリジル基



ル基、低級シクロアルキル基またはフエニル基を示す) で表わされる基、ナフチル基、ヒドロキシナフチル基、低級アルキルフリル基、ビリジル基

表わされるフェニル基、 

(R^5 は低級アルキル基、低級シクロアルキル基またはフエニル基を示す) で表わされる

特開昭58-121214(2)

またはインドリル基を表わす。)

で表わされる α - (置換メチレン) - γ -ブチロラクトン誘導体またはその造塗可能なものの塩のうちで生理的に許容されるものを有効成分とする血小板凝集阻害剤を内容とする。

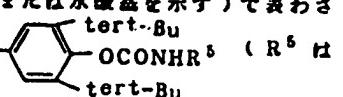
止血機構に於て重要な役割を果している血小板は、特に悪性腫瘍、火傷、動脈硬化などに於て異常な粘着や凝集が起り、これが誘引となつて血栓症を引き起す場合が多い。更に最近では、人工腎臓、人工心肺、その他の人工臓器および輸血等で血液を生体外で取り扱う場合が多いが、この際にも血小板の凝集によつて引き起される血栓の生成を防ぐ必要がある。近年、このような血小板凝集に由来する血栓症は漸増の傾向にあり、適切な血小板凝集抑制作用ないしは血小板凝集阻害作用を有する抗血栓剤の開発が望まれている。

本発明者らは、 α - (置換メチレン) - γ -ブチロラクトン誘導体の薬理作用を広く試験した結果、一般式(I)で表わされる化合物およびその造塗可能なものの塩が優れた血小板凝集抑制作用ないしは血小板凝集阻害作用を有する抗血栓剤の開発が望まれている。

ビリジル基またはインドリル基を表わすものであるが、R² の低級アルキル基としてはメチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ヘキシル基等が挙げられ、低級アルコキシ基としてはメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、ヘキシルオキシ基等が挙げられ、ハロゲン原子としてはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられ、R³ の低級アルコキシ基としてはメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、ヘキシルオキシ基等が挙げられ、ハロゲン原子としてはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられ、R⁵ の低級アルキル基としてはメチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ヘキシル基が挙げられ、低級シクロアルキル基としてはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロベンチル基、シクロヘキシル基等が挙げられ、ナフチル基としては1-ナフチル基、2-ナフチル基が挙げられ、ヒドロキシナフチル基としては2-ヒドロキシ-1-ナフチル基、1-ヒドロキシ-2-ナフチル基、8-ヒドロキシ-2-ナフチル基等が挙げられ、低級アルキルフ

レオニカル基として5-メチル-2-フリル基、5-エチル-2-フリル基等が挙げられ、ビリジル基としては2-ビリジル基、3-ビリジル基、4-ビリジル基が挙げられ、インドリル基としては2-インドリル基、3-インドリル基、5-インドリル基等が挙げられる。一般式(I)で表わされる化合物を具体例で示せば次のようなものが挙げられる。

本発明による血小板凝集阻害剤は、一般式(I)で表わされる α - (置換メチレン) - γ -ブチロラクトン誘導体またはその造塗可能なものの塩のうちで生理的に許容されるものを有効成分とするものであるが、更に詳しく述べると次のようになる。

即ち、前記一般式(I)のR¹ は  (R² は水素、低級アルキル基、水酸基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子またはシアノ基を示し、R³ は水素、低級アルコキシ基またはハロゲン原子を示し、R⁴ は水素または水酸基を示す) で表わされるフェニル基、 (R⁵ は

低級アルキル基、低級シクロアルキル基またはフェニル基を示す) で表わされる基、ナフチル基、ヒドロキシナフチル基、低級アルキルフリル基、

リル基としては5-メチル-2-フリル基、5-エチル-2-フリル基等が挙げられ、ビリジル基としては2-ビリジル基、3-ビリジル基、4-ビリジル基が挙げられ、インドリル基としては2-インドリル基、3-インドリル基、5-インドリル基等が挙げられる。一般式(I)で表わされる化合物を具体例で示せば次のようなものが挙げられる。

α - (ベンジリデン) - γ -ブチロラクトン (以下化合物Iと略称する)

α - (p-メチルベンジリデン) - γ -ブチロラクトン (以下化合物IIと略称する)

α - (m-メチルベンジリデン) - γ -ブチロラクトン (以下化合物IIIと略称する)

α - (p-イソプロピルベンジリデン) - γ -ブチロラクトン (以下化合物IVと略称する)

α - (p-ターシヤリープチルベンジリデン) - γ -ブチロラクトン (以下化合物Vと略称する)

α - (p-ヒドロキシベンジリデン) - γ -ブチロラクトン (以下化合物VIと略称する)

α -(8, 4-ジヒドロキシベンジリデン)-
アーブチロラクトン(以下化合物Ⅰと略称する)
 α -(p-メトキシベンジリデン)-アーブチ
ロラクトン(以下化合物Ⅱと略称する)
 α -(m-メトキシベンジリデン)-アーブチ
ロラクトン(以下化合物Ⅲと略称する)
 α -(2-ヒドロキシ-5-メトキシベンジリ
デン)-アーブチロラクトン(以下化合物Ⅳと略
称する)
 α -(4-ヒドロキシ-8, 5-ジメトキシベ
ンジリデン)-アーブチロラクトン(以下化合物Ⅴと略
称する)
 α -(3-エトキシ-4-ヒドロキシ-5-ヨ
ードベンジリデン)-アーブチロラクトン(以下
化合物Ⅵと略称する)
 α -(2, 6-ジクロロベンジリデン)-アーブ
チロラクトン(以下化合物Ⅶと略称する)
 α -(p-シアノベンジリデン)-アーブチロ
ラクトン(化下化合物Ⅷと略称する)
 α -(3, 5-ジターシヤリープチル-4-メ

チルアミノカルボニルオキシベンジリデン)-ア
ーブチロラクトン(以下化合物Ⅸと略称する)
 α -(8, 5-ジターシヤリープチル-4-エ
チルアミノカルボニルオキシベンジリデン)-ア
ーブチロラクトン(以下化合物Ⅹと略称する)
 α -(8, 5-ジターシヤリープチル-4-ア
チルアミノカルボニルオキシベンジリデン)-ア
ーブチロラクトン(以下化合物Ⅺと略称する)
 α -(8, 5-ジターシヤリープチル-4-シ
クロヘキシルアミノカルボニルオキシベンジリデ
ン)-アーブチロラクトン(以下化合物Ⅻと略
称する)
 α -(4-アニリノカルボニルオキシ-8, 5
-ジターシヤリープチルベンジリデン)-アーブ
チロラクトン(以下化合物Ⅼと略称する)
 α -(1-ナフチルメチレン)-アーブチロラ
クトン(以下化合物Ⅽと略称する)
 α -(2-ヒドロキシ-1-ナフチルメチレン)
-アーブチロラクトン(以下化合物Ⅾと略称
する)

α -(5-メチル-2-フリルメチレン)-ア
ーブチロラクトン(以下化合物ⅯⅠと略称する)
 α -(3-ビリジルメチレン)-アーブチロラ
クトン(以下化合物ⅯⅡと略称する)
 α -(3-インドリルメチレン)-アーブチロ
ラクトン(以下化合物ⅯⅢと略称する)

などである。

一般式(1)で表わされる化合物のうち、置換基と
して水酸基を有する化合物は、塩基と塩を形成す
ることが可能であり、塩基としては一般式(1)で表
わされる化合物のうち置換基として水酸基を有す
る化合物と造塩可能な任意のものを選ぶことが出
来る。具体的塩の例としては、例えば(1)金属塩。
特にアルカリ金属、アルカリ土類金属、アルミニ
ウムとの塩、(2)アンモニウム塩、(3)アミン塩、特
にメチルアミン、エチルアミン、ジエチルアミン、
トリエチルアミン、ピリジン、ピベリジン、モル
ホリン、ヘキサメチレンイミン、アニリン、ピリ
ジン等との塩があるが、血小板凝集阻害剤とし
てこれら塩のうちから生理的に許容されるもの

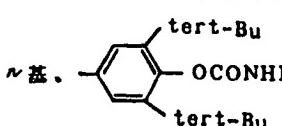
を選べばよい。

上記の化合物およびその塩はいずれも優れた血
小板凝集阻害作用を有し、低毒性の化合物であり、
本発明の目的に合致するものであると旨える。上
記の一般式(1)で表わされる化合物は次の様な方法
により合成することが出来る。

(1) G. A. Howie らの方法(ジャーナル・オ
ブ・メティシナル・ケミストリー, 17, 840
(1974)]に従つて一般式(2)



(ここで、 R^1 は  (R^2 は水素、低
級アルキル基、水酸基、低級アルコキシ基、ハロ
ゲン原子またはシアノ基を示し、 R^3 は水素、低
級アルコキシ基またはハロゲン原子を示し、 R^4
は水素または水酸基を示す) で表わされるフェニ

ル基。

 $(R^5$ は低級アル
キル基、低級シクロアルキル基またはフェニル基

を示す)で表わされる基、ナフチル基、ヒドロキシナフチル基、低級アルキルフリル基、ビリジル基またはインドリル基を表わす。)

で表わされるアルデヒド類と一般式



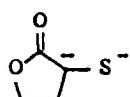
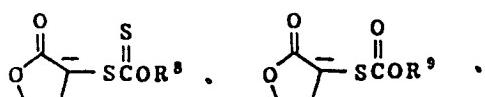
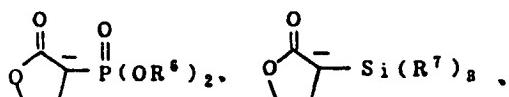
で表わされる α - (トリアリールホスホラニリデン) - γ -ブチロラクトン類とを反応させることにより合成される。この方法はいわゆるウイツティヒ反応を用いるものであるが、上記アルデヒド類と反応させるイリドとしては上記の化合物以外にトリアルキルホスフィン、トリフェニルアルシンから誘導されるイリドも同様に用いることが出来る。

(2) H. Zimmer らの方法 [ジャーナル・オブ・オルガニック・ケミストリー、24, 28 (1959)] に従つて前述の一般式(2)で表わされるアルデヒド類と γ -ブチロラクトンとを塩基または酸を触媒として結合させることにより合成される。触媒として用いることが出来る塩基としてはナトリウ

ムメチラート、ナトリウムエチラート等のアルカリ金属アルコラート、水素化カリウム、水素化ナトリウム等のアルカリ金属水素化物、ビペリジン、モルホリン、エタノールアミン等のアミン類、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等のアルカリ金属水酸化物、リチウムジイソプロピルアミド等のアルカリ金属アミド、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等の有機酸アルカリ金属塩が挙げられる。また、触媒として用いることが出来る酸としては、三フッ化ホウ素、四塩化チタン、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸等が挙げられる。

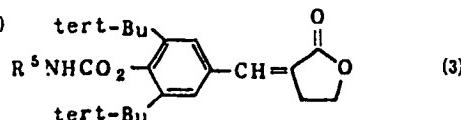
(3) S. Tsuboi らの方法 [ケミストリー・レターズ、1825 (1978)] に従つて前述の一般式(2)で表わされるアルデヒド類と 2-アセチル- α -ブチロラクトンとを炭酸カリウム等の塩基触媒で反応させることにより合成される。

(4) 前述の一般式(2)で表わされるアルデヒド類と下記に示す化合物との反応により合成することが出来る。



($\text{R}^6, \text{R}^7, \text{R}^8, \text{R}^9$ はアルキル基を示す)

(5) 一般式(1)で表わされる化合物のうち、一般式(3)



(R^5 は低級アルキル基、低級シクロアルキル基またはフェニル基を示す)で表わされる化合物は、前記の(1)から(4)の方法に従つて合成した α - (8, 5-ジターシヤリーブチル-4-ヒドロキシベンジリデン) - α -ブチロラクトンと一般式 R^5-NCO (R^5 は低級アルキル基、低級シクロ

アルキル基またはフェニル基を示す)で表わされるイソシアナート類とを反応させることにより合成することが出来る。

血小板凝集阻害作用

本発明による血小板凝集阻害剤は前記一般式(1)で表わされる化合物または造塗可能なものの塩を有効成分とするものである。これらの化合物の血小板凝集阻害作用および毒性は下記の実験例に示される通りである。なお、アツキドン酸による血小板凝集作用は J. B. Smith らの方法 [ザ・ジャーナル・オブ・クリニカル・インベスティゲイション、58, 1468 (1978)] に準じて試験した。

具体的には以下に示す方法により血小板凝集阻害作用を試験した。

(1) 多血小板血漿 (PRP 液) の調製

日本白色種雄性ウサギの頸動脈より血液 (血液 9 容 : 8.8 モクエン酸ナトリウム溶液 1 容) を採取し、1000 r. p. m. 10 分間遠心分離を行ない、その上清を PRP 液として用いた。

表1 血小板凝集阻害作用および急性毒性

(2) アラキドン酸溶液の調製

アラキドン酸ナトリウムを生理食塩水に溶解し、アラキドン酸2mg/ml溶液を調製した。

(3) 検定

血小板凝集計のキュベットにPRP液0.9mlと被検化合物のメタノール溶液0.01mlとを入れ、37℃で1分間インキュベートしたのち、血小板凝集惹起剤であるアラキドン酸溶液0.05mg/mlを添加した。血小板凝集に伴う透過度の変化を追跡し、被検化合物の血小板凝集阻害力を測定した。被検化合物の濃度を種々変えて測定を行ない、血小板凝集を完全に阻害するために必要な被検化合物の最小濃度を求めた。結果を表1に示す。本発明による化合物は強い血小板凝集阻害作用を有することが分る。なお、表1に示した化合物番号は前述の化合物番号に対応するものである。

化合物	最小阻害濃度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	急性毒性 $\text{LD}_{50}(\text{mg}/\text{kg})$
化合物 I	50	>1000
/ II	50	>1000
/ III	50	>1000
/ IV	50	>1000
/ V	50	>1000
/ VI	50	>1000
/ VII	50	>1000
/ VIII	50	>1000
/ IX	50	>1000
/ X	50	>1000
/ XI	50	>1000
/ XII	50	>1000
/ XIII	50	>1000
/ XIV	25	>1000
/ XV	25	>1000
/ XVI	50	>1000
/ XVII	25	>1000
/ XVIII	50	>1000
/ XVIX	50	>1000
/ XXI	50	>1000
/ XXII	100	>1000
/ XXIII	50	>1000
/ XXIV	50	>1000
/ XXV	100	>1000
アスピリン (公知化合物)	150	>1000
インドメタシン (公知化合物)	5	40~80

急性毒性

ICR系雌性マウス(体重20~25g)を用い、1群6匹とした。被検化合物を2.5%アラキドン酸水溶液に懸濁したものを0.1ml/10g体重の割合で経口投与した。投与後2週間にわたり、一般症状を観察して、死亡例数/供試例数を求め、50%致死量 $\text{LD}_{50}(\text{mg}/\text{kg})$ を推定した。結果を表1に示す。本発明の化合物はいずれも低毒性であることが分る。

調剤および投与量

本発明による血小板凝集阻害剤の製剤としては、経口、経腸または非経口的投与による製剤のいずれをも選ぶことが出来る。具体的な製剤としては錠剤、カプセル剤、細粒剤、シロップ剤、坐薬等を挙げることが出来る。本発明による血小板凝集阻害剤の製剤の担体としては、経口、経腸、その他非経口的に投与するため適した有機または無機の固体または液体の、通常は不活性な医学的担体材料が用いられる。具体的には、例えば、結晶性セルロース、ゼラチン、乳糖、澱粉、ステアリン

酸マグネシウム、タルク、植物性および動物性脂肪および油、ガム、ポリアルキレングリコールがある。製剤中の担体に対する本発明による血小板凝集阻害剤の割合は0.2~100%の間で変化させることが出来る。また、本発明による血小板凝集阻害剤は、これと両立性の他の血小板凝集阻害剤その他の医薬を含むことが出来る。この場合、本発明による血小板凝集阻害剤が、その製剤中の主成分でなくてもよいことはいうまでもない。

本発明による血小板凝集阻害剤は、一般に所望の作用が副作用を伴うことなく速成される投与量で投与される。その具体的な値は医師の判断で決定されるべきであるが、一般に成人1日当たり10mg~10g、好ましくは20mg~5g程度で投与されるのが普通であろう。なお、本発明の血小板凝集阻害剤は有効成分として1mg~5g、好ましくは8mg~1gの単位の医学的製剤として投与することが出来る。

以下に製造例および実施例を挙げて本発明を説明するが、本発明はそれらによつて限定されるも

のではない。

特開昭58-121214(6)

製造例1 化合物Iの合成

p-ターシヤリープチルベンズアルデヒド4.8g

9. α-トリフェニルホスホニリデン-アーブチロラクトン1.085g、及びジメチルスルホキシド(DMSO)4.0mlの混合物を80°Cで2時間反応させた。反応混合物に10倍量のクロロホルムを加えて、まず水で洗浄し、次いで亜硫酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、更に水で2回洗浄した。このクロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧にてクロロホルムを留去し、得られた残渣をエタノールに溶解し、結晶化を行ない、無色結晶2.22gを得た(収率32%)。NMRスペクトル及びIRスペクトルから、このものが目的化合物である事が確認された。

製造例2~9

表2に示した反応試剤および反応時間を用い、
製造例1と同様の操作により目的とする化合物を
製造した。製造例を表2に示す。

表 2

例	化合物	アルデヒド	α-トリフェニルホスホニリデン-アーブチロラクトン	DMSO	反応時間	収量(収率)	
2	V	8,4-ジヒドロキシベンズアルデヒド	2.00g	5.02g	2 時間	0.84g(16%)	
3	VI	m-メトキシベンズアルデヒド	2.00g	5.09g	20ml	8.3時間	1.89g(46%)
4	I	2-ヒドロキシ-5-メトキシベンズアルデヒド	2.00g	4.55g	20ml	6 時間	0.86g(32%)
5	VII	4-ヒドロキシ-8,5-ジメトキシシスアルデヒド	0.98g	1.76g	10ml	8 時間	0.98g(77%)
6	VIII	3-エトキシ-4-ヒドロキシ-5-ヨードベンズアルデヒド	2.00g	2.87g	20ml	2.5時間	1.62g(66%)
7	IX	α-ナフトアルデヒド	2.00g	4.44g	20ml	3 時間	1.51g(52%)
8	XI	2-ヒドロキシ-1-ナフトアルデヒド	2.00g	4.02g	20ml	2.5時間	0.70g(25%)
9	XII	ニコチンアルデヒド	2.00g	6.47g	20ml	7.2時間	1.48g(45%)

表 3

例	化合物	イソシアナート	α-(8,5-ジターシヤリープチル-4-ヒドロキシ)-アーブチロラクトン	反応温度	反応時間	収量(収率)	
12	XII	エチルイソシアナート	0.52ml	2.00g	85°C	4 時間	1.20g(41%)
13	XIII	n-ブチルイソシアナート	0.74ml	2.00g	85°C	7.5時間	0.96g(36%)
14	XIV	シクロヘキシリソシアナート	0.85ml	2.00g	80°C	4.5時間	1.27g(45%)
15	XV	フェニルイソシアナート	1.09ml	3.02g	70°C	5 時間	2.89g(74%)

ル、IRスペクトルから、このものが目的化合物である事が確認された。

製造例12～15

表8に示した反応試剤および反応時間を用い、製造例11と同様の操作により目的とする化合物を製造した。製造例を表8に示す。

実施例1

化合物I 100g、乳糖55g、および乾燥馬鈴しょ粉41gの混合物を水20mlと練合した後、1.6メッシュのスクリーンに通して押し出し、40°Cで乾燥して顆粒化した。次いで、ステアリン酸マグネシウム4gと均一に混台し、常法により打錠して1錠200mg中に100mgの化合物Iを含む錠剤を得た。

実施例2

実施例の化合物Iに代えて、化合物IVを用いて例1と同様の方法で、1錠200mg中に100mgの化合物IVを含む錠剤を得た。

実施例3

実施例1と全く同様にして得た顆粒1.96gを

ステアリン酸マグネシウム4gと混合した後、これを200mgずつ、2号硬カプセルに充填し、1カプセルに化合物Iを100mg含む硬カプセル剤とした。

実施例4

実施例3の化合物Iに代えて、化合物IVを用いて実施例3と同様の方法で、1カプセルに化合物IVを100mg含む硬カプセル剤とした。

実施例5

化合物I	10.0 g
乳糖	85.0 g
結晶セルロース	4.5 g
ステアリン酸マグネシウム	1.5 g

上記成分をよく混合して、1g中に化合物Iを100mg含む散剤を得た。

実施例6

実施例5の化合物Iに代えて、化合物IVを用いて例6と同様の方法で、1g中に化合物IVを100mg含む散剤を得た。

手続補正書(略)

昭和57年12月3日

特許庁長官 若林和夫 殿

1. 事件の表示

昭和57年特許第2080号

2. 発明の名称 血小板凝集阻害剤

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 大阪市北区中之島三丁目2番4号
(094) 鮎渕化学工業株式会社
氏名(名跡) 代表者 高田 敏

4. 代理人

住所 大阪市西区京町堀1丁目13番2号
氏名 関根ビル5階

03326弁理士 渡野 寛一

5. 補正命令の日付

6. 補正により増加する発明の数

7. 特許庁の対象 明細書の発明の詳細な说明の欄

57.12.8

出版第二号

石原

8. 補正の内容

明細書第20頁、表3、"α-(3,5-シタ-
シャリーブチル-4-ヒドロキシ)-ト-フェロラ-
クチン"を"α-(3,5-シタ-シャリーブチル-4-ヒ-
ドロキシベンジリデン)-ア-ブチロラクトン"に訂正
する。

以上